Nachweis der Immunität nach Pockenschutzimpfung mit Hilfe der Hämagglutinationshemmung und des Intrakutantestes

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Dirk Bodtländer

Saarbrücken

1971

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

Aus dem Hygiene-Institut der Universität
des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. Dr. med. W. Zimmermann

Nachweis der Immunität nach Pockenschutzimpfung mit Hilfe der Hämagglutinationshemmung und des Intrakutantestes

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1971
vorgelegt von
Dirk Bodtländer
geb. am 6. April 1942 in Posen

Dekan: Prof. Dr. med. H. Kulenkampff
Referent: Prof. Dr. med. R. Wigand

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promotion am 6.5.1971.

Meinen Eltern gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
Einleitung	1
Eigene Fragestellung	6
Untersuchungsmethoden	7
Hämagglutinationshemmungs- (HAH) Reaktion	
Material und Methode	
Antigenherstellung	7
Gewinnung von Hühnererythrozyten	8
Das Mikrotitersystem	8
Antigenvorversuch	9
Antigenhauptversuch	10
Der Hauttest	
Material und Methode	13
Ergebnisse	15
Vergleichende Untersuchungen von Hauttest und Hämagglutinationshemmungstiter	
Beurteilung des Hauttestes	32
Hauttest mit Kontrollantigen	33
Diskussion des Hauttestes	40
Ergebnisse der hämagglutinationshemmenden Antikörperteste	44
Diskussion der Hämagglutinationshemmung	47
Zusammenfassung	50
Literaturverzeichnis	52
Abbildungen	

Einleitung

Die Pocken, jahrhundertelang eine Geisel der Menschheit, haben in den Gebieten, in denen sie epidemisch sind, wie Indien, Pakistan, Mittelafrika, nicht an Schrecken verloren. Wie hoch die Zahl der Pockenerkrankten und Toten ist, können wir zum Teil aus den Angaben der Weltgesundheitsorganisation erkennen. So sind für 1969 etwa dreiundfünfzigtausend und bis Mai 1970 etwa elftausend Fälle gemeldet worden (39).
Wir müssen uns darüber im klaren sein, daß dies nur Minimalzahlen sind und daß die Dunkelziffer wesentlich größer ist. Es kann angenommen werden, daß die Zahlen, die statistisch verwertet wurden, mehr oder minder aus dem Krankengut von Krankenhäusern stammen.

Durch die Zunahme des Flugverkehrs auch in pockenverseuchte Gebiete wird die Gefahr der Pockeneinschleppung immer größer.
Die nachstehende Übersicht zeigt wie oft und in welchen Jahren es zu Variolafällen in der Bundesrepublik durch Einschleppung kam (38,39).

Tabelle 1

Erkrankungen und Sterbefälle an Pocken in der BRD

1957	1958	1959	1961	1962	1965	1967	1970	
1	9	10	6	38	1	2	20	Erkrankungen
-	1	1	1	3	-	-	3	Todesfälle

In den Jahren 1960, 1963, 1964, 1966, 1968 und 1969 waren weder Erkrankungen noch Todesfälle an Pocken zu verzeichnen.

Diese Vorkommnisse haben dazu geführt, daß die Impfbeteiligung bei uns zusehends wuchs, obwohl Pressekampagnen der Impfgegner (3,34) ihre Wirkung in der Öffentlichkeit nicht verfehlt haben. Die Furcht vor einer möglichen Pockeninfektion und die Angst vor einem eventuellen Impfschaden werden von der Presse je nach Sachlage abwechselnd hochgespielt und versetzen den Laien, der Information sucht, in einen Zustand der Ratlosigkeit. Selbst der Experte ist in seiner Meinungsbildung für oder gegen eine Pockenimpfung zu einem sorgfältigen Abwägen in jedem Einzelfalle gezwungen.

Es ist eine Tatsache, daß die Pockenschutzimpfung die höchste Impfschadensquote aufweist (34). Um deshalb das Risiko für den Impfling zu mildern, hat die WORLD HEALTH Organisation vorübergehend die Frühimpfung in den ersten Lebensmonaten empfohlen, da der Impfverlauf unter dem Schutz der mütterlichen Antikörper häufig ausgesprochen mild ist (34,17).

Bei dieser Zeitwahl besteht allerdings die Möglichkeit, daß die Inokulation infolge der von der Mutter übertragenen Antikörper erfolglos verlauft. Außerdem sind zu diesem Zeitpunkt oft noch keine Geburtsschäden manifest, die als Kontraindikationen der Pockenschutzimpfung gelten (16,23,24,25). Daher spricht manches dafür, die Pockenerstimpfung auf einen spä-

ren Zeitpunkt, d.h. ab dem 18. Lebensmonat bis zum 3. Lebensjahr zu verlegen (34,17). In diesem Zeitraum können Schäden durch Embryopathien und andere Erkrankungen manifest werden, die das betreffende Kind von einer Pockenschutzimpfung ausschließen. Dies ist deshalb wichtig, da somit eine Enzephalitis bei einem hirngeschädigten Kind möglicherweise vermieden werden kann (16).

Die derzeitige Auffassung in Deutschland geht dahin, die Erstimpfung nicht mehr nach Vollendung des dritten Lebensjahres durchzuführen, um ein erhöhtes Impfrisiko bezüglich der postvaccinalen Enzephalitis (p.v.E.) zu vermeiden (7,16,17,24).

Die wichtigste Voraussetzung für eine komplikationslose Impfung ist das absolute Wohlbefinden des Impflings und die Beachtung der bekannten Kontraindikationen. Bei den Impfhindernissen seitens der Haut verdient das Ekzem eine besondere Beachtung (16). Krankheiten des Nervensystems wie Krampfleiden, Hydrozephalus, Mikrozephalus, zerebrale Dystrophie und andere stellen eine absolute Kontraindikation dar. Erkrankungen der inneren Organe, z.B. Myocarditis, Hepatopathien, Enteritiden sind ebenfalls Gründe, die Impfung ganz oder vorübergehend zu unterlassen. Impfhindernisse bestehen auch bei Erkrankungen des Skeletts, z.B. bei Osteomyelitis und Coxitis. Auch auf Erkrankungen in der Umgebung des Impflings muß geachtet werden, um ihn und seine Angehörigen nicht zu gefährden (16).

Da die Pockenschutzimpfung mit Sicherheit im nächsten Jahrzehnt noch unbedingt notwendig sein wird, ist es eine wichtige Aufgabe der Forschung, zu versuchen, eine komplikationslose Impfmethode zu finden.

Ob eventuell ein Pockenschluckimpfstoff den Anforderungen und Wünschen gerecht wird, wird die Zukunft entscheiden (36).

Vor den Pockenausbrüchen vor einigen Jahren wie 1961 Ansbach (2o), 1962 Monschau-Simmerath (3), 1965 Kulmbach (3) und 1970 Meschede hatte die Impfbeteiligung an Pockenschutzimpfungen in Deutschland nachgelassen. Auch die Impfstoffe waren nicht so stark eingestellt wie heute, sodaß es demzufolge zu diskreten Pockenimpfreaktionen kam (34). Es bildeten sich oberflächlich sitzende Pusteln, die unter Umständen ohne Narben abheilen können. Da aber als Kriterium für eine erfolgreiche Impfung die Narbenbildung angesehen wird, steckt der Impfarzt bei der Wiederholungsimpfung der Zwölfjährigen häufig im Dilemma, da einerseits eine erfolgreiche Impfung bescheinigt ist, deren Spuren jedoch nicht zu erkennen sind. Er kommt daher in die unangenehme Lage, den einen oder anderen Impfling von der Impfung auszuschließen, da er nicht sicher ist, ob er nicht eine Erstimpfung durchführt. Diese Entscheidung wird von manchen impfunwilligen Eltern begrüßt. Einsichtige Eltern, die ihren Kindern aus beruflichen und

bildungsmässigen Gründen eine Reise ins Ausland ermöglichen wollen, haben häufig lebhaftes Interesse an der Klärung des Immunstatus ihrer Kinder. Sie haben Schwierigkeiten zu verstehen, warum ihren Kindern trotz einer Impfbescheinigung, in der der Impferfolg attestiert wurde, eine Wiederholungsimpfung vorenthalten wird.
Der Wunsch, aus dem oben angezeigten Dilemma zu kommen, hat in den letzten Jahren viele Impfärzte beschäftigt und sie nach Möglichkeiten suchen lassen, wie der Immunitäts-Nachweis bei narbenlos geimpften Kindern zu führen sei. Um nachzuprüfen, ob es sich um einen Wiederimpfling handelt, wurde versucht, über den Nachweis der humoralen bzw. der zellulären Immunität weiterzukommen.
Bei dem Nachweis der humoralen Immunität bieten sich der Neutralisationstest (18,21,26) oder die Bestimmung der hämagglutinationshemmenden Antikörper an (18,21,26, 37). Die zelluläre Immunität kann mit Hilfe des Hauttestes aufgrund einer vaccinalen Allergie mit Vaccinia-Antigen nachgewiesen werden (6,11,13,14).

Eigene Fragestellungen

Der Sinn unserer Untersuchungen ist es, zu prüfen, ob eine Parallelität zwischen hämagglutinationshemmenden Antikörpern und Hauttest besteht, und welche dieser Reaktionen in der Praxis den verlässlicheren Hinweis auf eine bereits stattgefundene Auseinandersetzung mit dem Impfvirus gibt.

Getestet wurden Personen, die eine unterschiedliche Impfanamnese aufwiesen (siehe Tabelle 4 - 10).

Es waren vierundachtzig etwa dreizehnjährige Kinder, die keine Pockenimpfnarben aufwiesen und neunundfünfzig Erwachsene verschiedenen Alters, die wenigstens zweimal mit Erfolg geimpft worden waren und deren aktive Auseinandersetzung mit dem Vaccinia-Virus durch eine Pockenimpfnarbe sichergestellt werden konnte.

U n t e r s u c h u n g s m e t h o d e n

Material und Methode der Hämagglutinationshemmungsreaktion = HAH-Reaktion

Um diese HAH-Reaktion durchzuführen, sind folgende Voraussetzungen notwendig:

Seren, die von zu testenden Probanden durch Venenpunktionen entnommen und bei - 20° C eingefroren werden;

Antigen, welches aus dem hämagglutinierenden Material aus mit Vaccinia-Virus beimpften HeLa-Zellkulturen besteht;

Erythrozyten von weißen Leghornhühnern, die als Testblutkörperchen dienen.

Die Technik der Antigenherstellung wird im folgenden beschrieben.

Antigenherstellung

1 ml eines Vaccinia-Virusstammes (Pockenlymphe, die an Gewebekulturen adaptiert wurde), Titer 10 - 4 TC/ID/50/ml, wird auf eine Rouxflasche einer HeLa-Monolayer-Kultur verimpft, 50 ml Eagle Nährmedium wird zugesetzt. Nach vier Tagen Bebrütung und deutlich ausgeprägtem CPE, friert man den Kolben zweimal bei -20° C ein und taut ihn wieder auf. Nach Abzentrifugieren der Zellreste 20 Minuten bei 3000 Touren wird der Überstand auf seinen Hämagglutinationstiter getestet.

Gewinnung von Hühnererythrozyten

Das entnommene Hühnerblut wurde mit einem ACD-Stabilisator im Verhältnis 1 : 4 gemischt. Nach dreimaligem Waschen mit Salklösung (Phosphat-gepufferte Natriumchlorid-Lösung mit einem pH von 7,2) wurde eine 0,5-prozentige Erythrozytensuspension hergestellt, die sich bei + 4° C etwa drei bis vier Tage lang hält. Bei der Austestung der Erythrozyten verschiedener Hühnerarten ergab sich, wie es schon früher WIGAND (40) beschrieb, daß nur die weiße Leghornrasse auf Vaccinia-Virus empfindlich reagierende Erythrozyten besitzt. Die Erythrozyten eines braunen Leghornhuhnes waren ebenso wie die Blutkörperchen der Sussexrasse gegen dieses Virus unempfindlich.

Das Mikrotitersystem

Das Mikrotitersystem ist eine schnelle und wirtschaftliche Methode zur Durchführung serologischer Reaktionen. Plastikplatten mit kleinen Vertiefungen werden an Stelle von Röhrchen benutzt. Genormte Tropfpipetten und kalibrierte Mikroverdünner nimmt man anstatt der üblichen Pipetten.

Die Tropfpipetten geben entsprechend ihrer Größe entweder 0,025 ml oder 0,05 ml pro Tropfen frei. Die Mikroverdünner, quirlähnliche Stäbe, nehmen 0,025 ml bzw.

o,o5 ml auf und geben sie bei einer Drehbewegung wieder ab. Serumverdünnungen werden hergestellt durch Gabe von o,o5 ml der auszutitrierenden Seren in die erste Vertiefungsreihe. In die folgenden Vertiefungen der Verdünnungsreihen werden jeweils o,o25 ml der Verdünnungsflüssigkeit eingefüllt. Mit Hilfe der Mikroverdünner werden dann o,o25 ml der Seren weitertransportiert und die letzte Füllung des Verdünners verworfen.

Antigenvorversuch

Im Vorversuch wurde der für den Hauptversuch notwendige Hämagglutinationstiter ermittelt. Als eine agglutinierende Einheit wurde die Antigenverdünnung gewählt, die noch eine völlige Agglutination aufweist. Für den Hauptversuch wurde das Antigen mit zwei agglutinierenden Einheiten verwendet (41).

T a b e l l e 2

Schema des Vorversuches:

	2	4	8	16	32	
Antigen	o,025					o,025
Salkl.	o,025	o,025	o,025	o,025	o,025	
Salkl.	o,025	o,025	o,025	o,025	o,025	

Inkubation 2 Stunden bei 38° C

Hühnererythr. o,5%	o,025	o,025	o,025	o,025	o,025

Inkubation 20 Min. bei 38° C aufschütteln, erneut Inkubation 1 Stunde bei 38° C ablesen.

Hauptversuch

Der Hauptversuch wurde wie folgt durchgeführt:
Die Seren wurden eineinhalb Stunden bei 56° C inaktiviert. Die Verdünnungsreihe auf Mikroplatten ging von 1 : 5 bis 1 : 80. Es wurden keine höheren Verdünnungen gewählt, da sich herausstellte, daß sich die Titer in diesem Bereich bewegten (1,15,18).
o,o5 ml von den 1 : 5 verdünnten Seren wurden in die erste Vertiefung eingetropft und davon eine Verdünnungsreihe hergestellt. Zu den Seren-verdünnungen fügte man o,o25 ml des austitrierten Antigens. Das Gemisch wurde auf einem Vibrator drei Minuten lang durchgeschüttelt und während zwei Stunden bei 38° C inkubiert. Danach fügte man o,o25 ml einer o,5 %igen Erythrozytenlösung zu, inkubierte das Gemisch zwanzig Minuten bei 38° C, schüttelte es drei Minuten auf und beließ es noch eine Stunde im Brutschrank. Um unspezifische Agglutinationswirkungen der Seren gegenüber den Hühnererythrozyten auszuschließen, wurden von jedem Serum eine Kontrolle angesetzt. Die Agglutination der Erythrozyten durch das Serum scheint selten vorzukommen. Eine Rücktitrierung des Antigens wurde ebenso wie eine Erythrozytenkontrolle bei jedem Versuch durchgeführt (9).

Tabelle 3

Schema des Hauptversuches

	5	10	20	40	80 etc.	SK	EK	AK
Serum:	o,o5				o,025	o,025	-	-
Salkl.:		o,025	o,025	o,025	o,025	o,025	o,05	o,025
Antigen:	o,025	o,025	o,025	o,025	o,025	-	-	o,025
Inkubation 2 Stunden bei 38° C								
Hühner-erythro-zyten o,5 %	o,025	o,025	o,025	o,025	o,025	o,025	o,025	o,025

Inkubation 20 Minuten bei 38° C aufschütteln
erneute Inkubation 1 Stunde bei 38° C ablesen

Die Antigenkontrolle wird als Rücktitrierung mit 2, 1, 1/2 und 1/4 Antigeneinheiten angesetzt

Nach Ablauf der vorgeschriebenen Inkubationszeiten konnte die Hämagglutinationshemmungs-Reaktion abgelesen werden.
Um das Ablesen des Blutzellsedimentes am Plattengrund zu erleichtern, benutzte man einen Hohlspiegel.

Art der Ablesung

Die Virusagglutination ++++ 4

Die sedimentierten Erythrozyten überziehen den Boden der Vertiefung mit einem vollständigen Film.

Die Virusagglutination +++ 3

Erythrozytenfilm mit unregelmäßigen Rändern

Die Virusagglutination ++ 2

Unregelmäßig begrenzter Film mit Anhäufung von Erythrozyten zentral

Die Virusagglutination + 1

Zentraler Erythrozytenknopf mit Rand von agglutinierten Erythrozyten

Negativ oder Hemmung Ø

Zentraler Knopf läuft bei Schräghaltung aus

Der Hauttest

Antigen und Applikationsmethode

Der Nachweis der vakzinalen Allergie wurde sowohl bei vierundachtzig etwa dreizehnjährigen Kindern, die keine Impfnarben aufwiesen, als auch bei neunundfünfzig Erwachsenen, die mehrmals mit Erfolg geimpft worden waren, durchgeführt. Es waren einige Personen vorhanden, die entweder nie, die einmal oder mehrmals ohne Erfolg und einmal oder mehrmals mit Erfolg geimpft worden waren (siehe Tabellen 4 - 10).

Die Testung erfolgte wegen der leichten Zugängigkeit an der Volarseite des linken Unterarmes. Die Haut wurde mit Tego-Spray desinfiziert und durch intrakutane Einspritzung von o,2 ml inaktiviertem Vaccinia-Antigen eine Quaddel gesetzt.

Vaccinia-Antigen besteht laut Angabe aus inaktiviertem Vaccinia-Virus mit dem Ausgangstiter von mindestens 10^6 TCID 5o/ml, das in Kaninchennierenzellen vermehrt wurde. Es ist formalin-inaktiviert und enthält Aluminiumhydroxyd, Phenolrot sowie geringe Mengen Neomycin und Streptomycin.

Es wurde in der Regel nach 24 Stunden und nach 48 Stunden die Reaktion abgelesen.

Allerdings erschienen leider nicht alle Probanden zu diesen Zeiten.
Bei der Inspektion wurde die Ausdehnung des Reaktionsbezirkes, der durch Rötung und Infiltration kenntlich war, gemessen.
Es wurde bei starken Reaktionen zwischen einem Zentrum und einem Hof unterschieden. Bei schwächeren Testergebnissen wurde nur die Ausdehnung der Rötung gemessen, deren Intensität durch die folgenden Zeichen ausgedrückt wurde:

Ø = negative Ausbildung
± = unsichere Ausbildung
\+ = schwache Ausbildung
++ = mittlere Ausbildung
+++ = starke Ausbildung

Die Ausdehnung der palpablen Infiltration entsprach etwa der Hälfte bis 2/3 der Rötung.
Unter Berücksichtigung der relativ großen intrakutan inokulierten Antigenmenge von o,2 ml legten wir bei der Beurteilung des Hauttestes einen strengen Maßstab an, indem nur Reaktionen mit einer Ausdehnung von 15 mm und mehr als positiv bewertet wurden.

E r g e b n i s s e

Vergleichende Untersuchungen von Hauttest und hämagglutinationshemmenden Serumtiter.

In den Tabellen 4 - 9 sind die Befunde der Hautreaktionen und hämagglutinationshemmenden Titer bei den narbenlosen Kindern mit den verschiedenen Impfanamnesen, in Tabelle 10 diejenigen der erwachsenen erfolgreich gegen Pocken geimpften Personen angegeben.

Unter jeder Tabelle sind die jeweiligen Befunde kurz tabellarisch zusammengefaßt, was ebenfalls in der Übersichtstabelle Nr. 11 ersichtlich ist.

T a b e l l e 4

Kinder, die nie geimpft worden sind

N a m e	geb.	Art der Hautreaktion nach intrakutaner Gabe von Vaccinia-Antigen	Hämagglutinations-hemmungstest mit reziprokem Serum-titer
Re. K.H.	1957	1 x 1 cm ±	Ø
So. K.D.	1954	Ø	Ø
So. A.	1957	1,5 x 2 cm ±	Ø
Ma. V.	1957	2 x 3 cm ±	Ø
Le. R.	1949	Ø	Ø
Me. P.	1957	1.Tag: 1 x 1,5 cm ± 2.Tag: Ø	Ø
Ka.Mi.	1957	1.Tag: 1 x 1,5 cm ± 2.Tag: Ø	Ø
Kö. M.	1957	1.Tag: Ø 2.Tag: Ø	Ø
Ho. P.	1957	1.Tag: 1 x 1 cm + 2.Tag: 1 x 1 cm ±	Ø
Ku. C.	1958	1.Tag: 1,5 x 2,5 cm + 2.Tag: Ø	Ø

T a b e l l e 4 a

Auswertung der obigen Tabelle 4

10 nie geimpfte Kinder

Zahl	Hauttest		HAH - Test	
	negativ	positiv	negativ	positiv
10	5	5	10	-

T a b e l l e 5

Kinder, die nicht sicher geimpft worden sind

N a m e	geb.	Hauttest	HAH-Test
Ho. A.	1957	1,5 x 1,5 cm + - ++	Ø
W. J.	1957	1.Tag: 1 x 1 cm + 2.Tag: Ø	Ø
B. R.	1957	1.Tag: 1 x 1,8 cm ++ 2.Tag: 1,5 x 2 cm ++	5
Go. M.	1957	1,5 x 1,5 cm ±	Ø
Be. J.	1957	2,5 x 2 cm +	Ø
Ba. G.	1957	1,5 x 1,5 cm +	Ø

T a b e l l e 5 a

Auswertung der obigen Tabelle 5

6 nicht sicher geimpfte Kinder

Zahl	Hauttest		HAH - Test	
	negativ	positiv	negativ	positiv
6	1	5	5	1

T a b e l l e 6

Kinder, die 1 x ohne Erfolg geimpft worden sind

N a m e	geb.	Hauttest	HAH-Test
Vo. R.	1957	Ø	Ø
Kr. B.	1956	2.Tag: 1 x 1 cm +	Ø
Ma. P.	1957	2.Tag: 2,5 x 2,5 cm ++	Ø
Sch.J.	1945	1.Tag: 1 x 1 cm + 2.Tag: 1,5 x 1 cm ±	Ø
Ma. A.	1957	1.Tag: 1,5 x 1,5 cm ± 2.Tag: Ø	Ø
Si. L.	1957	1.Tag: 1 x 1,5 cm + 2.Tag: Ø	Ø
En. P.	1951	Ø	10

T a b e l l e 6 a

Auswertung der obigen Tabelle 6

7 Kinder, die 1 x ohne Erfolg geimpft wurden

Zahl	Hauttest		HAH - Test	
	negativ	positiv	negativ	positiv
7	3	4	6	1

T a b e l l e 7

Kinder, die 2 x ohne Erfolg geimpft worden sind

N a m e	geb.	Hauttest	HAH-Test
K. Sch.	1950	1.Tag: 1,5 x 1,5 cm + 2.Tag: Ø	5
Se. L.	1957	2,5 x 2,5 cm +	5
Sch. R.	1956	1 x 1 cm -	Ø
Re. W.	1956	1,5 x 1,5 cm ++	Ø
Tsch. J.	1957	3 x 2 cm ±	Ø
Sch.L.R.	1956	1.Tag: 1 x 1 cm ± 2.Tag: Ø	Ø
Ka. S.	1959	1.Tag: 1 x 1,5 cm ± 2.Tag: Ø	Ø
Sch. J.	1957	1.Tag: 2,5 x 2 cm ± 2.Tag: Ø	Ø
Ro. L.	1963	1.Tag: 4 x 2 cm + 2.Tag: 2 x 1 cm ±	Ø
Mo. A.	1955	Ø zu wenig V.Antigen	5

T a b e l l e 7 a

Auswertung der obigen Tabelle 7

10 Kinder, die 2 x ohne Erfolg geimpft wurden

Zahl	Hauttest		HAH-Test	
	negativ	positiv	negativ	positiv
10	2	8	7	3

T a b e l l e 8

Kinder, die 3 x ohne Erfolg geimpft worden sind

N a m e	geb.	Hauttest	HAH-Test
Sch. W.	1956	1.Tag: 1,5 x 1,5 cm + 2.Tag: 1,5 x 2 cm ±	10
Wo. B.	1957	1.Tag: 3 x 3 cm + 2.Tag: 2 x 2 cm ±	5
Fr. K.	1953	1.Tag: 1 x 1 cm ± 2.Tag: Ø	Ø
Be. A.	1957	1,2 x 1,2 cm +	Ø
Sch. R.	1957	1,5 x 1,2 cm +	Ø
Sch. B.	1966	4 x 3 cm ++	10
He. I.	1957	1.Tag: 1,5 x 2 cm ++ 2.Tag: 1,5 x 1,5 cm +	Ø
Ha. St.	1957	1.Tag: 1,5 x 1,5 cm + 2.Tag: 3,5 x 3,5 cm ++	5
We. S.	1957	1.Tag: 1,5 x 1 cm + 2.Tag: Ø	5
Kö. H.	1957	1.Tag: 2 x 3 cm + 2.Tag: 1,5 x 1 cm ±	Ø
Bl. B.	1960	kein Hauttest	Ø
Ka. D.	1957	2,5 x 1,5 cm +	5
Scha.J. 4x ohne Erfolg	1961	1.Tag: 4 x 2,5 cm ++ 2.Tag: 3 x 3 cm ++	Ø

T a b e l l e 8 a

Auswertung der obigen Tabelle 8

13 Kinder, die 3 x ohne Erfolg geimpft wurden

Zahl	Hauttest		HAH-Test	
	negativ	positiv	negativ	positiv
13	2	10	7	6

T a b e l l e 9

Kinder, die 1 x mit Erfolg geimpft worden sind

N a m e	geb.	Hauttest	HAH-Test
De. D.	1955	1.Tag: 2 x 3 cm + 2.Tag: Zentr. 1,5 x 1 cm ++ Hof 3 x 3 cm +	20
Mo. E.	1950	1.Tag: 1 x 2 cm + 2.Tag: Ø	kein Blut entnommen
Li. R.	1957	2.Tag: 4 x 3 cm +	5
Gr. M.	1957	1.Tag: 8 x 4 cm ++ 2.Tag: 2 x 1,5 cm +	5
Lo. B.	1957	2. Tag: 2,5 x 2,5 cm ++	5
Sp. K.	1956	2.Tag: 2,5 x 2,5 cm ++	Ø
Sch. A.	1957	1,5 x 1,5 cm +	Ø
R. W.	1957	1.Tag: 1,5 x 2 cm + 2.Tag: 1,5 x 1,3 cm ±	Ø
Sch. M.	1957	2.Tag: 1,5 x 1,5 cm +	10
Ba. M.	1957	2.Tag: 2 x 2 cm +	5
La. St.	1957	2.Tag: 1,5 x 1 cm ±	5
Le. W.	1957	2.Tag: 3 x 4 cm ++	5
En. D.	1957	1.Tag: 2 x 2,5 cm ± 2.Tag: 3 x 3,5 cm +	Ø
Ru. D.	1957	2.Tag: 1 x 1 cm ±	Ø

T a b e l l e 9 (Fortsetzung)

N a m e	geb.	Hauttest	HAH-Test
Ma. H. 1.Lj. ohne Erfolg, 13.J. y-Glo.+ Impferfolg	1957	1.Tag: 12,5 x 13 cm ++ 2.Tag: 1,5 x 1,5 cm +	Ø
Ma. B.	1957	2.Tag: 1,5 x 2 cm +	5
Go. M.	1957	2.Tag: 2 x 3 cm ±	5
So. G.	1951	2.Tag: 1,5 x 1,5 cm ±	Ø
Li. J.	1957	2.Tag: 1 x 1 cm +	Ø
We. J.	1957	2.Tag: 1 x 1 cm ±	Ø
Mi. D.	1957	2.Tag: 2,5 x 2 cm ++	5
Ha. B.	1957	1.Tag: 1,5 x 1,5 cm + 2.Tag: 1 x 1 cm +	20
Wa. Ch.	1957	1.Tag: 2 x 2,5 cm + 2.Tag: 2 x 2,5 cm +	Ø
Li. B.	1957	1.Tag: 1,5 x 1,5 cm ± 2.Tag: 1 x 1,5 cm ±	5
Ru. J.	1957	1.Tag: 2,5 x 2,5 cm + 2.Tag: 2,5 x 2 cm ++	Ø
Pl. B.	1957	1.Tag: 1,5 x 1,5 cm ++ 2.Tag: Zentr. 1,2 x 1,2 cm Hof 4 x 5 cm ++	5
De. B.	1957	1.Tag: 2,5 x 1,5 cm ++ 2.Tag: 1,5 x 2 cm ++	10
Ho. K.	1957	1.Tag: 1,5 x 2,5 cm ++ 2.Tag: Zentr. 1 x 1 cm ++ Hof 3 x 4,5 cm +	5

T a b e l l e 9 (Fortsetzung)

N a m e	geb.	Hauttest	HAH-Test
Ho. R.	1957	1.Tag: 2 x 2,5 cm ++ 2.Tag: 4,5 x 5 cm +	Ø
Bo. G.	1953	1.Tag: 1,5 x 1,2 cm ++ 2.Tag: 1,5 x 1 cm +++	5
Ha. M.	1957	1.Tag: 1,5 x 1 cm ± 2.Tag: Ø	5
Ko. M.	1956	2,5 x 2,5 cm +	5
Ma. Cl.	1957	1.Tag: 2 x 2 cm + 2.Tag: Ø	Ø
Le. J.	1957	1.Tag: 1 x 1 cm ± 2.Tag: 3 x 3 cm +	Ø
Tr. U.	1956	1.Tag: 2 x 1 cm + 2.Tag: 2 x 2 cm ±	10
We. H.	1957	1.Tag: 1,5 x 2,5 cm + 2.Tag: 2 x 3 cm ±	5
Bi. E.	1957	1.Tag: 2,5 x 3 cm ++ 2.Tag: 2,5 x 1 cm +	5
Ei. K.	1957	1.Tag: 1 x 1 cm + 2.Tag: 1,2 x 1 cm ±	Ø
Ma. N.	1957	2.Tag: 3,5 x 2 cm ++	10

T a b e l l e 9 a

Auswertung der Tabelle 9

39 Kinder, die 1 x mit Erfolg geimpft wurden

Zahl	Hauttest		HAH-Test	
	negativ	positiv	negativ	positiv
39	4	35	15	23

T a b e l l e 10

Mehrmals erfolgreich geimpfte erwachsene Personen

Name	Alter	Hauttest	Vorherige Pockensch. impfung Anz.	letz. Impf.	HAH-Test	Impfreaktion bei jetziger Wiederimpfung
Sch. D.	32	1.Tag 1,5 x 1,5 cm +++ 2.Tag 1,5 x 1,5 cm +	2x	1950	ø	B
St. E.	41	1.Tag 1,8 x 1,8 cm + 2.Tag Zentr. 1,5 x 1,5 cm ++ Hof 4 x 6 cm +	2x	1941	10	
Fr. H.	42	2.Tag Zentr. 1,5 x 1,5 cm +++ Hof 5 x 6 cm	2x	1940	ø	
Br. W.	29	1.Tag 2,5 x 2 cm ++ 2.Tag Zentr. 1,5 x 1 cm +++ Hof 4,5 x 7 cm ++	2x	1953	5	A
St.K.H	31	1.Tag 1,8 x 1 cm + 2.Tag ±	2x	1951	ø	
Sp. A.	34	1.Tag 4 x 2 cm ++ 2.Tag Zentr. 1 x 1,2 cm +++ Hof 7 x 4 cm ++	2x	1947	5	A
Bo. H.	30	2.Tag Zentr. 1,5 x 1,5 cm +++ Hof 5 x 6 cm +	2x		ø	
Dö. A.	20	1.Tag / 2.Tag Zentr. 1 x 1 cm +++ Hof 4,5 cm +	2x	1962	5	A

Tabelle 10 (Fortsetzung)

Name	Alter	Hauttest	Vorherige Pockensch. impfung Anz.	Letz. Impf.	HAH-Test	Impfreaktion bei jetziger Wiederimpfung
Ra. F.	41	1.Tag 1,5 x 1,5 cm ++ Zentr. 2 x 1 cm ++ Hof 3 x 2 cm +	2x	1941	Ø	A
St. W.	41	1.Tag 1,5 x 1,2 cm + 2.Tag 1 x 1 cm ±	2x	1941	Ø	B
Sch. F.	35	1.Tag 1,8 x 1,5 cm + 2.Tag 1 x 1,5 cm ±	2x	1947	5	
Mü. O.	25	2.Tag 1 x 1,2 cm ±	2x	1957	Ø	
Lu. H.	25	Keine Nachschau möglich	2x	1957	5	
Je. B.	25	1.Tag 1 x 1 cm + 2.Tag Ø	2x	1957	5	
Lo. J.	30	1.Tag 2 x 2 cm ± 2.Tag 3 x 2,5 cm ±	2x	1952	Ø	
Vo. K.	33	1.Tag 1,8 x 2 cm + 2.Tag 2 x 3 cm +	2x	1949	Ø	
Ma. G.	29	2.Tag 3 x 3 cm +	2x	1953	Ø	
He. P.	31	1.Tag 2 x 2 cm ++ 2.Tag 2 x 2 cm +	2x	1951	Ø	
Lo. W.	30	1.Tag 1,5 x 1,5 cm ++ 2.Tag 1,5 x 1,5 cm +	2x	1952	Ø	A

Tabelle 10 (Fortsetzung)

Name	Alter	Hauttest	Vorherige Pockensch. impfung Anz.	Letz. Impf.	HAH-Test	Impfreaktion bei jetziger Wiederimpfung
Br. M.	31	1.Tag 1,5 x 1,5 cm + 2.Tag 1,5 x 1,5 cm ++	2x	1951	Ø	
St. H.	35	2,5 x 2,5 cm ++	2x	1947	Ø	
Rie. V.	22	Keine Auswertung	2x	1960	5	
Wi. H.	28	1,5 x 1,5 cm +	2x	1954	5	
Ur. E.	27	2.Tag 3 x 3,5 cm ++	3x	1965	5	
Tr. G.	37	1.Tag 1,5 x 1,8 cm ++ 2.Tag 3,5 x 4 cm ++	3x	1964	20	
Vö. H.	37	2.Tag Zentr. 1 x 1 cm +++ Hof 5 x 5 cm	3x	1964	Ø	
Ri. K.	26	2.Tag Zentr. 1 x 1 cm +++ Hof 4 x 4 cm +++	3x	1963	Ø	
Ne. G.	41	1.Tag 1,5 x 1,5 cm ++ 2.Tag 2,5 x 2,5 cm +	3x	1944	Ø	A
Li. F.	42	1.Tag 1,5 x 1,5 cm + 2.Tag 1,5 x 1,5 cm +	3x	1944	Ø	
De. E.	58	1.Tag 2,5 x 3,5 cm +++ 2.Tag 1,5 x 1,5 cm ++	3x	1964	5	

T a b e l l e 10 (Fortsetzung)

N a m e	Alter	Hauttest	Vorherige Pockensch. impfung Anz.	letz. Impf.	HAH-Test	Impfreaktion bei jetziger Wiederimpfung
Oh. K.	42	1.Tag 2 x 1 cm ++ 2.Tag Zentr. 1,5 x 1 cm +++ Hof 5 x 6 cm ++	3x	1964	5	
Ro. H.	31	1.Tag 1,5 x 2 cm ++ 2.Tag Zentr. 1,5 x 1 cm +++ Hof 5 x 4 cm ++	3x	1964	Ø	A
Bu. O.	37	1.Tag 2,2 x 2 cm ++ 2.Tag Zentr. 1,5 x 1 cm +++ Hof 3,5 x 4 cm ++	3x	1964	Ø	A
Pr. W.	42	2.Tag Zentr. 1,5 x 1 cm +++ Hof 4,5 x 7 cm ++	3x	1964	5	
Ku. E.	35	2.Tag 2,5 x 2,5 cm ++	3x	1964	Ø	
Bu. T.	31	1.Tag 2 x 1,5 cm ++ 2.Tag 2 x 1 cm +	3x	1964	Ø	
Al. E.	34	1.Tag 1,5 x 2 cm + 2.Tag Zentr. 1,5 x 1,5 cm +++ Hof 6 x 5 cm ++	3x	1964	Ø	
Gl. D.	55	1.Tag 2,5 x 1 cm ++ 2.Tag Zentr. 1,5 x 1 cm +++ Hof 4,5 x 5 cm +	3x	1964	5	

Tabelle 10 (Fortsetzung)

Name	Alter	Hauttest	Vorherige Pockensch. impfung Anz.	letz. Impf.	HAH-Test	Impfreaktion bei jetziger Wiederimpfung
Sch. A.	34	Keine Auswertung	3x	1964	ø	
Kl. W.	36	1.Tag 1,5 x 1,5 cm ++ 2.Tag Zentr. 1,1 x 1,4 cm +++ Hof 4 x 5 cm ++	3x	1964	5	
Le. J.	33	1.Tag 2,5 x 2 cm ++ 2.Tag Zentr. 1,5 x 1 cm +++ Hof 3 x 4 cm ++	3x	1964	5	
v.Schl.	48	1,5 x 2 cm ++	3x	1964	ø	
Sch. A.	30	2 x 2 cm ++	3x	1967	ø	
Kö. L.	30	1.Tag 2 x 3 cm ++ 2.Tag Zentr. 2 x 1,5 cm +++ Hof 7 x 8 cm ++	3x	1960	ø	
Sch. H.	38	2.Tag Zentr. 1,5 x 1,5 cm Hof 4 x 5 cm ++	3x	1964	ø	
Lo. A.	37	3 x 3 cm ++	3x	1964	5	
Ko. J.	29	2.Tag Zentr. 1 x 1 cm +++ Hof 5 x 4 cm ++	3x	1960	ø	
Ri. L.	34	2.Tag 2,5 x 3 cm +++	3x	1964	5	
Le. B.	30	2,5 x 2 cm ++	3x	1962	ø	

T a b e l l e 10 (Fortsetzung)

N a m e	Alter	Hauttest	Vorherige Pockensch. impfung Anz.	letz. Impf.	HAH-Test	Impfreaktion bei jetziger Wiederimpfung
Ra. W.	29	Zentr. 1 x 1 cm ++ Hof 4 x 5 cm +	2x		ø	
Hi. P.	26	2,5 x 3 cm ++	2x		ø	
St. U.	22	1,5 x 1,5 cm ±	2x		ø	
Kr. V.	32	2 x 2,5 cm ++	2x		ø	
Sch. H.	43	1.Tag 2,5 x 1,5 cm +++ 2.Tag 2,7 x 2 cm +++	4x	1959	keine Serumabn.	
Be. H.	35	2.Tag 1,5 x 2,5 cm ++	4x	1964	5	
Mo. H.	32	1 x 1,5 cm +	4x	1964	ø	
Ho. L.	35	1.Tag Zentr. 1,5 x 2 cm ++ Hof 2 x 1,5 cm ++ 2.Tag Zentr. 1,5 x 2 cm ++ Hof 5 x 4 cm ++	4x	1964 1968	ø	
Fi. K.	59	1,5 x 2,5 cm ++	4x	1964	ø	
Wa. J.	29	Keine Auswertung	4x	1964	5	
Ra. L.	48	2,5 x 3 cm +++	4x	1964	5	A
Pa. P.	38	2,5 x 3 cm +++	4x	1964	ø	

T a b e l l e 10 (Fortsetzung)

N a m e	Alter	Hauttest	Vorherige Pockensch. impfung Anz.	letz-Impf.	HAH-Test	Impfreaktion bei jetziger Wiederimpfung
Ri. G.	45	1.Tag 1,5 x 1,5 cm + 2.Tag 3 x 3 cm +	5x	1964	Ø	A
Bo. E.	59	2 x 3 cm +++	5x		20	

T a b e l l e 10 a

Auswertung der Tabelle 10

Mehrmals erfolgreich geimpfte erwachsene Personen

Zahl	Hauttest		HAH - Test	
	negativ	positiv	negativ	positiv
63	2	57	39	23+)

+) kein Hauttest bzw. keine Blutentnahme

T a b e l l e 11

Ergebnisse der Intrakutanteste mit Vaccinia-Antigen und HAH

(Gruppe 1 - 6: 13jährige Kinder ohne Impfnarben)

Gruppe	Zahl	Hauttest		HAH - Test	
		negativ	positiv	negativ	positiv
1: nie geimpft	10	5	5	10	-
2: nicht sicher geimpft	6	1	5	5	1
3: einmal ohne Erfolg	7	3	4	6	1
4: zweimal ohne Erfolg	10	2	8	7	3
5: dreimal ohne Erfolg	13	2	10+)	7	6
Gruppe 1 - 5	46	13	32	35	11
6: Impferfolg attestiert	39	3	35	15	23 +
7: Erwachsene, mehrmals m. Erf. geimpft	63	2	57 +	39	23 +
Alle	148	19	124	89	57

+) kein Hauttest bzw. keine Blutentnahme

Beurteilung des Hauttestes

Bei der Nachschau der Hauttestergebnisse fiel auf, daß am ersten Tag nach der intrakutanen Applikation des Vaccinia-Antigens fünf von zehn mit Sicherheit nie geimpften Personen Hautreaktionen in einer Stärke hatten, die wir als positiv bewerten mussten (s. Tabelle 11). Da diesen Reaktionen kein spezifischer Mechanismus zu Grunde liegen konnte, mußte die Spezifität der Intrakutanreaktion einer kritischen Kontrolle unterzogen werden, da Zweifel am Wert des Beurteilungsmaßstabes aufkamen. Das Vaccinia-Antigen ist nach den Angaben der Hersteller recht komplex zusammengesetzt. Die Virusvermehrung erfolgt in Kaninchennieren-Gewebekulturen in einem synthetischen Nährmedium, das geringe Mengen von Streptomycin und Neomycin enthält. Die Inaktivierung erfolgt durch Formaldehyd. Zur Verstärkung der immunisierenden Wirkung ist Aluminiumhydroxyd zugesetzt; zudem wird als Indikatorfarbstoff Phenolrot verwendet. Der Impfstoff enthält keine Konservierungsmittel und unterliegt einer Prüfung auf Unschädlichkeit und Wirksamkeit. Da es sich bei der Kontrollgruppe der nie geimpften Testpersonen um eine Gruppe handelt, in der Allergien vermutet werden müssen (möglicher Grund zur Zurückstellung), war es denkbar, daß es sich nicht um Hautallergien handeln könnte, deren Ursache vom Vaccinia-Virus unabhängig ist.

Der Anteil positiver Teste ist in den ersten fünf Gruppen kaum verschieden. In der Gruppe der Kinder mit attestiertem Impferfolg reagierten nur noch wenige völlig negativ. Aber erst bei Vergleich mit der Gruppe der mehrmals erfolgreich geimpften Erwachsenen ergibt sich die statistisch gesicherte Aussage, daß bei ihnen negative Reaktionen seltener und (in Tabelle 11 nicht dargestellt) stark positive häufiger auftraten.

Hauttest mit Kontroll-Antigen

Die in Tabelle 11 aufgezeigten Befunde lassen schwerwiegende Zweifel an der Spezifität des Hauttestes aufkommen. Auf unsere Bitte hin wurde vom Antigenhersteller ein Kontrollantigen produziert, das im gleichen Präparationsverfahren hergestellt und die gleiche Zusammensetzung hatte wie das Vaccinia-Antigen, aber virusfrei war.

Mit diesem Kontroll-Antigen wurde im weiteren Verlauf unserer Untersuchungen die Spezifität des Vaccinia-Hauttestes kontrolliert.

Bei allen vierunddreissig narbenlosen Kindern mit unterschiedlicher Impfanamnese wurde eine Quaddel mit spezifischem Antigen und eine zweite mit Kontroll-Antigen gesetzt. Anfänglich wurde nur an einem Arm injiziert. Da es aber zur Überschneidung der Reaktionen

kam, war eine getrennte Applikation an beiden Unterarmen günstiger.

Wie aus Tabelle 12 und 13 ersichtlich ist, reagierten alle diese Kinder positiv, und zwar bemerkenswerterweise ausnahmslos mit Vaccinia- und mit Kontroll-Antigen .

Die Reaktion fiel oft etwa gleich stark aus (s.Abb. 1,2,3). In einigen Fällen war sie mit dem einen oder anderen Antigen stärker oder länger anhaltend (s. Tabelle 13). Dabei überwog bei den Kindern mit attestiertem Impferfolg die Reaktion mit Vaccinia-Antigen nur in Einzelfällen.

S p e z i f i t ä t s k o n t r o l l e n

T a b e l l e 12

Vergleichende Intrakutanreaktionen mit Vaccinia-Antigen und Kontroll-Antigen

Probanden, die nie geimpft wurden

Name	geb.	Art der Hautreaktion nach intrakutaner Gabe von Vaccinia-Antigen	Art der Hautreaktion nach intrakutaner Gabe von Kontroll-Antigen
F.H.	1958	1.Tag: 2,2 x 2,2 cm +–++ 2.Tag: 1,5 x 1,5 cm ±	2,5 x 2,5 cm +–++ 1,6 x 1,4 cm + ±
B.M.	1949	1.Tag: 1,4 x 2,2 cm +++ 2.Tag: 2,2 x 2,5 cm + ±	2,7 x 2,5 cm ++ 2,o x 1,2 cm + ±

Probanden, die ein- oder mehrmals geimpft worden sind

Name	geb.	Impfung	Art der Hautreaktion nach intrakutaner Gabe von Vaccinia-Antigen	Art der Hautreaktion n.intrakutaner Gabe von Kontroll-Antigen
S.R.	1955	1x m.E.	1.Tag: 2 x 1,5 cm + 2.Tag: 2,5 x 2,2 cm +	1,8 x 1,8 cm + 2,5 x 2,8 cm +
D.J.	1964	1x m.E.	1.Tag: 2 x 2,3 cm ++ 2.Tag: 3 x 3 cm ±	3 x 2 cm + 2,5 x 3 cm +
B.M.	1958	1x m.E.	1.Tag: 1,5 x 1,5 cm ++ 2.Tag: 3,5 x 3 cm ++ 3.Tag: 3 x 3,5 cm + 5.Tag: 1,5 x 1,5 cm +	2 x 1,5 cm ++ 2,5 x 2,5 cm + Ø Ø
A.T.	1958	1x m.E.	1.Tag: 1,5 x 2,o cm ++ 2.Tag: 3,4 x 3,4 cm +++	1,5 x 2 cm ++ 3,5 x 3,9 cm ++

Tabelle 12 (Fortsetzung)

Name	geb.	Impfung	Art der Hautreaktion n.intrakutaner Gabe von Vaccinia-Antigen	Art d.Hautreaktion n.intrakutaner Gabe von Kontroll-Antigen
H.T.	1958	1x m.E.	1.Tag: 2 x 2 cm ++ 2.Tag: Zentr. o,8 x o,8 cm ++ Hof 3 x 2,8 cm + 3.Tag: 4 x 4,2 cm ++ 5.Tag: o,8 x o,8 cm +	1,5 x 1,2 cm ++ 2 x 1,7 cm + 2 x 1,5 cm + Ø
M.U.	1958	1 x m.E.	1.Tag: 2 x 2 cm ++ 2.Tag: 3,4 x 3,8 cm + 3.Tag: 3,5 x 4,5 cm + 5.Tag: Ø	1,5 x 2,7 cm ++ 3 x 4 cm ++ 3,5 x 3,5 cm + Ø
S.E.	1958	1x m.E.	1.Tag: 1,5 x 1,5 cm + 2.Tag: 2,7 x 2,7 cm ± 3.Tag: Ø	1,7 x 1,8 cm + 3 x 3 cm ± Ø
W.C.	1957	1x m.E.	1.Tag: Zentr. o,7 x o,7 cm ++ Hof 3,5 x 3 cm ++ 2.Tag: Zentr. 1,2 x 1 cm +++ Hof 9 x 8 cm ++ 3.Tag: Zentr. 4,5 x 1,5 cm Hof 8 x 8,5 cm hautempfindlich	2,2 x 2,2 cm + 3,2 x 3 cm ± Ø
R.I.	1958	1x m.E.	1.Tag: 2 x 2,2 cm + 2.Tag: 4,5 x 5 cm + 3.Tag: 1 x 1 cm ±	1,2 x 1,5 cm ± 3,5 x 3,5 cm + Ø
G.R.	1958	1x m.E.	1.Tag: 2 x 2,1 cm 2.Tag: Zentr. o,8 x o,8 cm ++ Hof 4,2 x 4 cm ++	1,8 x 1,8 cm + 1,5 x 1,7 cm +-++

T a b e l l e 12 (Fortsetzung)

Name	geb.	Impfung	Art der Hautreaktion nach intrakutaner Gabe von Vaccinia-Antigen	Art der Hautreaktion n.intrakutaner Gabe v.Kontroll-Antigen
G.A.	1958	1x m.E.	1.Tag: 1,5 x 1,7 cm + 2.Tag: 2,5 x 2,5 cm +	2,5 x 2,5 cm ++ 3,5 x 3,8 cm +
H.A.	1958	1x m.E.	1.Tag: 2,4 x 2,5 cm + 2.Tag: 3,5 x5 cm +	3 x 2,9 cm ++ 4,5 x 4 cm +
S.B.	1958	1 xm.E.	1.Tag: 2,2 x 2,5 cm ++ 2.Tag: 3,5 x 3,2 cm ++	3 x 2,5 cm ++ 3 x 2,5 cm +
S.C.	1957	1x m.E.	1.Tag:2,5 x 2,5 cm ++ 2.Tag:5,5 x 4,5 cm ++	2,5 x 2,5 cm ++ 4,5 x 3,5 cm ++
P.U.	1958	1x m.E.	1.Tag: 2,2 x 2 cm ++ 2.Tag: 2,5 x 2,8 cm	2,5 x 2 cm ++ Ø
D.U.	1958	1x m.E.	1.Tag: 1,9 x 1,8 cm + 2.Tag: 5 x 4 cm +++	2,2 x 2 cm ++ 4 x 3 cm +
K.J.	1958	1x m.E.	1.Tag: 2 x 2 cm + 2.Tag: 4,5 x 6 cm ++	2,5 x 2,5 cm ++ 4,5 x 4,2 cm ++
F.C.	1956	1x m.E.	1.Tag: 1,2 x 1,2 cm ++ 2.Tag: Zentr. 1,2 x 1,2 cm Hof 4,5 x 5,5 cm	1,4 x 1,5 cm ++ 1,4 x 1,3 cm +
M.A.	1957	2x o.E.	1.Tag: 1,6 x 1,8 cm +++ 2.Tag: 2,5 x 2,5 cm ++	2,4 x 2,4 cm ++ 2,6 x 2,8 cm ++
S.A.	1958	2x o.E.	1.Tag: 1 x 1,5 cm + 2.Tag: 2 x 1,5 cm + 3.Tag: 1,5 x 1,2 cm ±	1,5 x 1,1 cm + 1,4 x 1,3 cm + 1 x 1,2 cm ±

m.E. = mit Erfolg; o.E. = ohne Erfolg

T a b e l l e 12 (Fortsetzung)

Name	geb.	Impfung	Art der Hautreaktion nach intrakutaner Gabe von Vaccinia-Antigen	Art der Hautreaktion n.intrakutaner Gabe v.Kontrollantigen
L.B.	1958	2x o.E.	1.Tag: 1 x 1 cm + 2.Tag: 2 x 2 cm ± 3.Tag: Ø	1,5 x 1,7 cm + 1,5 x 2 cm + 1,o x o,5 cm
P.B.	1958	2x o.E.	1.Tag: 1,5 x 2,2 cm ++ 2.Tag: 4,5 x 3 cm ± ++	1,2 x 1 cm ++ 1,5 x 1,8 cm +
F.M.	1950	2x o.E.	1.Tag: 1,5 x 2 cm + 2.Tag: 2 x 2,8 cm + ++	1,7 x 3 cm + 5 x 2,7 cm +
S.B.	1957	3x o.E.	1.Tag: 2,5 x 2,5 cm + 2.Tag: 4 x 4,2 cm ++	2,2 x 2,2 cm + 3,5 x 3,7 cm +
F.W.	1956	nicht sicher geimpft	1.Tag: 1,2 x 1,7 cm ++ 2.Tag: 2 x 2,5 cm +	2,2 x 2,2 cm ++ 4 x 3,7 cm ±
G.S.	1958	1x m.E.	1.Tag: 2,6 x 3 cm ++ 2.Tag: 6 x 6,2 cm ++	2,2 x 2,2 cm ++ 1,2 x 2,5 cm +
F.M.	1958	1x m.E.	1.Tag: 2,5 x 2,5 cm ++ 2.Tag: 3,5 x 3,5 cm +	3,2 x 2,5 cm ++ 3,6 x 4,7 cm + - ±
P.W.	1958	1x m.E.	1.Tag: 2,2 x 3 cm + ++ 2.Tag: 4,7 x 5 cm ++	2,2 x 2,5 cm +-++ 4,5 x 4,5 cm ++
M.M.	1958	1x m.E.	1.Tag: 1,2 x 1,5 cm + 2.Tag: 2,6 x 2,4 cm ++	2 x 2,4 cm + 1,9 x 2 cm ++
K.G.	1958	2x m.E.	1.Tag: 2,5 x 3 cm ++ 2.Tag: 6 x 6,5 cm ++	3,2 x 2,5 cm ++ 3,6 x 4 cm ++

m.E. = mit Erfolg; o.E. = ohne Erfolg;

T a b e l l e 12 (Fortsetzung)

Name	geb.	Impfung	Art der Hautreaktion nach intrakutaner Gabe von Vaccinia-Antigen	Art der Hautreaktion n.intrakutaner Gabe von Kontrollantigen
S.H.	1938	2x m.E.	1.Tag: 1 x 1 cm + 2.Tag: 1,6 x 1,9 cm ++	2 x 2 cm + 2,2 x 2,5 cm +
B.G.	1943	2x m.E.	1.Tag: Zentr. 1 x 1 cm Hof 2 x 3 cm ++ 2.Tag: Zentr. 1,2 x 1,2 cm Hof 3 x 4 cm ++	1,5 x 2 cm + 1,2 x 1,8 cm +

T a b e l l e 13

Vergleichende Intrakutan-Testung mit Vaccinia- und Kontroll-Antigen:

Gruppe	Zahl	Beide Tests negativ	Vacc. positiv, Kontr. negativ	Beide Tests positiv		
				gleich stark	Vacc. stärker	Kontr. stärker
Nie geimpft	2	0	0	1	0	1
nicht sicher oder erfolglos geimpft	7	0	0	3	2	2
Impferfolg attestiert	25	0	0	13	8	4
Alle	34	0	0	17	10	7

D i s k u s s i o n des Intrakutantestes

Zweifellos ist der Vaccinia-Intrakutantest in der hier durchgeführten Form als unspezifisch anzusehen.
Dies geht daraus hervor, daß

a) völlig ungeimpfte Personen positiv reagierten,
b) die Hautreaktionen mit Kontrollantigen bei allen Kindern der zweiten Versuchsreihe qualitativ und zumeist auch quantitativ gleichartig ausfielen wie mit Vaccinia-Antigen.

In den Untersuchungen von EHRENGUT (11,14), der ein eigenes, teilweise mit Frigen gereinigtes (13) Antigen verwendet (Formalin-inaktiviertes Vacciniavirus, gezüchtet in Rinder-Embryonal-Muskelgewebe), finden sich derartige Kontrollen zunächst nicht (12, 14). Später (11) verwendete er ein Kontrollantigen bei dreiundzwanzig erfolgreich geimpften Kindern und fand im Gegensatz zu uns nur in Einzelfällen eine schwache Reaktion damit. Über die Ursache dieser widersprüchlichen Befunde kann man nur Vermutungen äußern. An völlig ungeimpften Personen inokulierte EHRENGUT (11), allerdings nur fünfzehn Neugeborene, Vaccinia-Antigen mit negativem Ergebnis; sie lassen sich nicht strikt mit den Ergebnissen bei älteren Kindern vergleichen.

STICKL (persönliche Mitteilung) verwendet wie EHRENGUT

ein Aluminiumhydroxyd-freies Antigen eigener Herstellung; über seine Spezifität liegen bisher keine Mitteilungen vor. Mit dem Antigen der Behringwerke führte CEBULLA (6) eine Studie bei siebzehn Personen aller Altersklassen durch und glaubte bei wiederholter Ablesung der Reaktion eine Spezifität zu erkennen, ohne jedoch ein entsprechendes Kontroll-Antigen mitzuführen. CEBULLA (6) verwandte jedoch zum Ausschluß einer unspezifischen Reaktion durch Aluminiumhydroxyd oder Phenolrot Tetanustoxoid, Virelon und Trivirelon, außerdem 10 %ige Phenolrotlösung und physiologische Natriumchloridlösung. Er fand keine unspezifischen Reaktionen. Während die Behringwerke unseres Wissens eine Verwendung ihres Vaccinia-Antigens zum Intrakutantest bisher nicht ausdrücklich empfohlen haben, wurde immerhin kürzlich eine solche Empfehlung in kurzer Form publiziert (2), ohne daß gleichzeitig ein Kontroll-Antigen angeboten wurde. Nach den hier vorgelegten Befunden läßt sich eine solche Empfehlung oder Praxis kaum mehr rechtfertigen.

Als weitere Kritik muß angemerkt werden, daß bei dem Vaccinia-Antigen eine Standardisierung bisher nicht üblich oder möglich ist außer der Bestimmung des Infektiositätstiters vor der Inaktivierung. So können die auffallenden Unterschiede in der Reaktionsstärke zwischen unserer ersten und zweiten Versuchsgruppe (Tabelle 11 und 13) durch nichts anderes als durch

eine unterschiedliche Stärke der beiden Chargen des Vaccinia-Antigens erklärt werden.

Es bleibt offen, welche der im Antigen enthaltenen Substanzen (Kaninchen-Zellprotein, Aluminiumhydroxyd oder andere oben angeführte Stoffe) die Hautreaktion verursachen und ob es sich dabei um eine toxische oder allergische Entzündung handelt. Eine Allergie ist insofern auch bei der ersten Verabreichung möglich, als man eine Sensibilisierung gegenüber gleichen oder verwandten Allergenen durch Einflüsse oder Maßnahmen, die mit der Pockenimpfung nichts zu tun haben, nicht ausschliessen kann.

Es muß bedenklich stimmen, daß CEBULLA (6) bei einzelnen seiner Versuchspersonen nach Intrakutan-Injektion über Jahre hinaus persistierende Knötchen beobachtet hat. Bekanntlich führt die subkutane Vorimpfung mit Vaccinia-Antigen bei anschließender Lebendimpfung vermehrt zu allergischen Reaktionen (27). Es ist bisher nicht bekannt, aber durchaus möglich, daß sich dies bei vorangegangener Intrakutantestung noch verstärkt. Bis zum Beweis des Gegenteils sollte man daher intrakutan getesteten Personen eine spätere Applikation dieses Antigens widerraten. Wir haben unseren Kindern empfohlen, eine Pockenimpfung gegebenenfalls unter dem Schutz von Antivaccinia-Immunglobulin vornehmen zu lassen.

Sicher ist es vorteilhaft, für Intrakutantests Antigen

ohne Adjuvans (Aluminiumhydroxyd) zu verwenden. Ob dies allein genügt, um spezifische Reaktionen zu erzielen, oder ob es nötig ist, gereinigtes Vaccinia-Virus oder ein für die Allergie spezifisches Virus-Antigen zu verwenden, läßt sich bislang nicht entscheiden.

Die hier dargestellten Befunde sollen letztlich auch zur Vorsicht bei der Bewertung andersartiger diagnostischer Hautteste mit mikrobiellen Antigenen anregen. Die Herstellerfirmen sollten, wenn irgend möglich, ein Kontroll-Antigen zur Verfügung stellen.

E r g e b n i s s e

der Hämagglutinationshemmungs-Antikörperteste

HIRST (28), Mc.CLELLAND und HARE (4) machten 1941 erstmalig die Beobachtung bei der Gewinnung von Influenzavirus aus befruchteten Hühnereiern, daß embryonales Hühnerblut, welches durch Zufall aus verletzten Gefässen in die virushaltige Allantoisflüssigkeit gelangte, nahezu augenblicklich agglutiniert wurde. Die hämagglutinierende Wirkung ist als eine spezifische Virusfunktion zu betrachten, da die Hämagglutination durch Zugabe von Immunserum des gleichen Typs gehemmt bzw. aufgehoben werden kann.

Das von HIRST gefundene Phänomen erlangte durch den Nachweis, daß auch andere Virusarten hämagglutinierende Wirkung entfalten, eine generelle Bedeutung. Den Nachweis der Hämagglutinationshemmung erbrachte NAGLER (31) für das Vaccinia-Virus und NORTH (32) für das Variolavirus. Außerdem entstehen im Verlauf einer Infektion mit Vaccinia-Virus noch andere virusspezifische Antikörper wie neutralisierende, komplementbindende und praecipitierende.

Es war beabsichtigt, die hämagglutinationshemmenden Antikörper bei narbenlosen Kindern mit verschiedenen Impfanamnesen (s. Tabellen 4 - 9) nachzuweisen.

Wie aus Tabelle 4 a ersichtlich, konnten bei Kindern, die nie mit Vaccinia-Virus inokuliert worden waren,

keine hämagglutinationshemmenden Antikörper nachgewiesen werden. Dies ist ein Hinweis auf die Spezifität dieser Reaktion.

Andererseits fand sich unter den scheinbar erfolglos geimpften Kindern eine beträchtliche Anzahl mit positiver Hämagglutinationshemmung. Hieraus ist zu ersehen, daß sich die Probanden mit dem Vaccinia-Virus aktiv auseinandergesetzt hatten, obgleich ihnen kein Impferfolg attestiert worden war. Wenn auch die Zahl der getesteten Personen in den einzelnen Gruppen gering ist, so scheinen die positiven Ergebnisse mit der Zahl der Impfungen zuzunehmen. So zeigte sich, daß bei sieben Kindern, die einmal ohne Erfolg geimpft worden waren, nur eine positive Hämagglutinationshemmung nachweisbar war (s. Tabelle 6a). Bei den zehn Kindern, die zweimal ohne Erfolg geimpft worden waren, konnten wir bei drei Kindern eine positive Reaktion feststellen. Von dreizehn Kindern, die dreimal ohne Erfolg geimpft worden waren, reagierten sechs Kinder positiv (s. Tabelle 8a), von achtunddreißig einmal mit Erfolg geimpften narbenlosen Kindern dreiundzwanzig (s. Tabelle 9a). Bei den zweiundsechzig Erwachsenen, die mehrmals mit Erfolg mit Vaccinia-Antigen inokuliert worden waren, fehlten bei neununddreißig Personen die hämagglutinationshemmenden Antikörper. Nur bei dreiundzwanzig Personen waren sie in einer Höhe von 1 : 5 bis 1 : 20 nach-

weisbar (s. Tabelle 10 a).

Da nach der heute herrschenden Lehrmeinung alle narbenlosen Kinder bei öffentlichen Impfterminen als mögliche Erstimpflinge zurückgewiesen werden, ist das gefundene Ergebnis bemerkenswert.

D i s k u s s i o n

der Hämagglutinationshemmung

Die von COLLIER, SMIT und van HEERDER (5) bei neunundsiebzig Geimpften nachgewiesenen hämagglutinationshemmenden Antikörpertiter lagen drei Jahre und länger nach der letzten Impfung in ähnlicher Höhe wie die von uns nachgewiesenen Titer. Ebenfalls fand BEUNDERS (1) zwanzig Jahre nach der letzten Wiederimpfung ähnliche Ergebnisse bei der serologischen Untersuchung. Im Gegensatz zu EPP (18), die nach acht bis fünfzehn Jahren nur in vereinzelten Fällen noch positive hämagglutinationshemmende Antikörpertiter feststellen konnte, erhielten wir relativ häufig positive Nachweise.

HERRLICH, MAYR und MUNZ (26) haben festgestellt, daß sich der Proband bei der Wiederimpfung gewöhnlich als immun, selten nur als partiell immun verhält,wenn hämagglutinationshemmende Antikörper vorhanden sind. Daher müssten die dreiundzwanzig Probanden mit den positiven hämagglutinierenden Antikörpertitern als erfolgreich Geimpfte angesehen werden, bei denen das Risiko bezüglich einer postvaccinalen Enzephalitis bei der Wiederimpfung gering ist (34,21,24).

Das Fehlen von hämagglutinationshemmenden Antikörpern kann nach HERRLICH (26) jedoch nicht als Zeichen einer fehlenden Immunität gewertet werden. Da-

rauf weist auch unser Impfergebnis von acht erwachsenen Personen hin, bei denen hämagglutinationshemmende Antikörper trotz mehrfacher Impfungen nicht nachzuweisen waren. Von diesen acht Probanden reagierten sechs mit Knötchen- (A) und zwei mit Bläschenbildungen (B). Vier mehrfach geimpfte Personen mit einem Hämagglutinationshemmungstiter von 1 : 5 wiesen jeweils Knötchenreaktionen auf.
Bei der Untersuchung der Relation zwischen Titerhöhe der praevaccinalen Antikörper und Stärke der Impfreaktion kamen MANNWEILER und GEISTER (30) zu keinem befriedigenden statistischen Ergebnis, obwohl sie über ein großes Zahlenmaterial verfügten. Sie schliessen daraus, daß der praevaccinale Antikörpertiter keine Aussage über den Zustand der Hautimmunität erlaubt (3o). Ebenso wenig dürfte die Titerhöhe der Antikörper einen Schluß auf den Grad der Immunität gegen Variola gestatten.

Das Vaccinia-Virus bildet mit dem Variolavirus und Kuhpocken-Virus eine Gruppe mit weitgehend gemeinsamer Antigenstruktur. Die serologische und immunologische Verwandtschaft der Viren dieser Untergruppe kommt durch Kreuzreaktionen bei der Neutralisation, Komplementbindung und Hämagglutinationshemmung zum Ausdruck. Die Kreuzimmunität zwischen Vacciniavirus und Variolavirus stellt bekanntermaßen die Basis zur Immunisierung des Organismus gegen Variola dar.

Nach einer erfolgreichen Vaccination erhält der menschliche Organismus einen zeitlich begrenzten Schutz, der nicht nur gegen eine erneute Infektion mit dem Vacciniavirus, sondern auch gegen Variola major und Variola minor wirksam werden soll.

Auf Grund unserer Untersuchungen ist der Hauttest mit Vaccinia-Antigen unspezifisch. Zum Nachweis einer erfolgreich durchgeführten Vaccination bei narbenlosen Wiederimpflingen ist man daher bis auf weiteres auf das Auffinden Vaccinia-spezifischer humoraler Antikörper angewiesen. Es kann also nur dann ein narbenloser Proband nach einer Vaccinia-Erstimpfung als erfolgreich geimpft angesehen werden, wenn nachweisbare hämagglutinationshemmende oder neutralisierende Antikörper vorliegen.

EHRENGUT (11) vertritt die Ansicht, daß die humoralen Antikörper bei der Pockenimmunität nicht die entscheidende Rolle spielen. Darauf weist die Tatsache hin, daß Vaccinia-Antikörper erst zu einem Zeitpunkt (13. Tag post vaccinationem) nachweisbar sind, bei welchem im allgemeinen bereits schon ein Impfschutz besteht (11. Tag post vaccinationem). Unter diesem Gesichtspunkt stellt die von STICKL (35) eingeführte Methode zum Nachweis zellulärer Antikörper durch Lymphozyten-Immuntransfer möglicherweise einen Fortschritt dar.

Zusammenfassung

Der Intrakutantest mit inaktiviertem Vaccinia-Antigen, der zum Nachweis einer vaccinalen Allergie bei Wiederimpflingen empfohlen wurde, ist zumindest bei Verwendung von käuflichem Antigen unspezifisch. Das wird an hundertachtzehn dreizehnjährigen Kindern ohne Impfnarben durch die folgenden Beobachtungen gezeigt:

a) Auch völlig ungeimpfte Kinder weisen zum Teil deutliche Hautreaktionen auf.

b) Mit virusfreiem Kontrollantigen ergeben sich meist gleich starke Reaktionen wie mit Vaccinia-Antigen.

Außerdem ist die Stärke der Hautreaktion je nach der Hautcharge unterschiedlich.

Untersucht wurden ebenfalls die hämagglutinationshemmenden Antikörpertiter von hundertsechsundvierzig Personen mit unterschiedlicher Pockenimpfanamnese (s. Tabelle 11). Dabei konnten wir feststellen, daß mit steigender Anzahl der Impfungen auch eine Zunahme der positiven hämagglutinationshemmenden Antikörpertiter stattfand. Die gefundenen Titerhöhen von 1 : 5 bis 1 : 20 waren gering. Von den hundertsechsundvierzig Personen reagierten neunundachtzig negativ, siebenundfünfzig positiv.

Da der von uns durchgeführte Hauttest sich als unspezifisch erwies, ist eine Gegenüberstellung beider Er-

Ergebnisse nicht möglich.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß nur die Hämagglutinationshemmung in unserer Untersuchungsreihe einen Hinweis auf eine erfolgreiche Auseinandersetzung mit dem Vaccinia-Virus ergeben hat.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1) Beunders, B.J.W.; Dreesen, J.Hl.; v.d.Hook, C.:
Clinical picture and serological response to vaccination with formalinized vaccinia virus followed by sacrification with aktive vaccine in military personel
Arch. Virusforschung 10, 382, 1960

2) Behringwerke: Fragen aus der Praxis (anonym)
Gelbe Hefte 18, 948, 1970

3) Buchwald, G.: Die Pocken im Nachkriegsdeutschland. Eine Untersuchung über den Wert der Pockenschutzimpfung.
Med. Welt 18, 948, 1967

4) McClelland, L. und Hare, R.:
The adsorption of influenza virus by red cells and a new vitro method for messuring antibodies for influenza virus.
Canad.J.publ.Health 32, 53o, 1941
Zitiert bei C. Hallauer

5) Collier, W.A.; Smit, A.M.; v.Heerde, A.F.:
Der Nachweis von Antihämagglutinieren bei Variolapatienten als diagnostisches Hilfsmittel.
Zbl. Hyg. 131, 555, 1950

6) Cebulla, F.: Die Kutanreaktion des Menschen auf die intrakutane Injektion von Vaccinia-Antigen
Med. Welt 18, 1477, 1967

7) Dietsche, H.J.: Enzephalitis nach Pockenerstimpfung trotz Vorbehandlung mit Vaccine-Antigen.
Kinderärztl. Praxis 34, 425, 1966

8) Dirschmid, F.: Die Prophylaxe des neuralen Impfschadens beim überalterten Erstimpfling.
Wiener klin.Wsch. 77, 483, 1965

9) Downie, A.W., Kempe, G.H.:
Diagnostic Produce for Viral and Rickettiel Infections.
4ed. 1969
Am.Public Health ASS.INC., New York

10) Ehrengut, W.: Vakzinale Allergie, Pustelreaktion und Pockenimmunität.
Zbl. f. Bakt., Paras., Infektionskrankh. und Hyg., 1.Orig. 197, 408, 1965

11) Ehrengut, W.: Allergie- und Immunitätslage nach Vaccinia- und Variolainfektion.
Archiv für Kinderheilkunde, Beiheft 59, 1968

12) Ehrengut, W.: Probleme der Impfung des Erwachsenen. (Impfschutz bei Auslandreisen)
Ärztl. Praxis 20, 1283, 1968

13) Ehrengut, W.: Problems of vaccinal immunity.
C.R.Extr.Sympos. sur la Vaccination antivariolique, Lyon, Décembre 1962

14) Ehrengut, W.: Über den Nachweis der vakzinalen Allergie mit formalin-inaktiviertem Vakzinevirus bei narbenlosen Wiederimpflingen.
D.M.W. 86, 264, 1961

15) Ehrengut, W.: Die Prüfung der Allergie und Immunitätslage des Wiederimpflings mit aktiviertem bzw. aktivem Vakzinevirus.
Med.Welt 5, 235, 1963

16) Ehrengut, W.: Impffibel
Schattauer Verlag, Stuttgart,
100, 1966

17) Ehrengut, W.; Ehrengut-Lange, J.:
Das günstigste Alter für die Pockenschutzimpfung.
M.M.W. 110, 2291, 1968

18) Epp, C.: Über das Antikörperbild des Menschen bei normalem und gestörtem Verlauf einer Pockenschutzimpfung.
Archiv f. Hygiene und Bakteriologie, 145, 256, 1961

19) Hallauer, C.: Die Hämagglutination durch Virusarten.
Handbuch der Virusforschung, II. Ergänzungsband, 9, 141, 1950
Springer-Verlag, Wien

20) Henkel, A.; Diesfeld, H.J.; Schmidt, H.:
Die Pockenerkrankung in Ansbach 1961.
D.M.W. 86, 1413, 1961

21) Herrlich, A.: Handbuch der Schutzimpfungen
Springer-Verlag Berlin - Heidelberg - New York. 90, 1966

22) Herrlich, A.: Pocken.
Das Medizinische Prisma.
Heft 4, 1969

23) Herrlich, A.: Probleme der postvakzinalen Enzephalitis.
D.M.W. 87, 71, 1962

24) Herrlich, A.: Über die Altersdisposition bei der postvakzinalen Enzephalitis.
M.M.W. 100, 1567, 1958

25) Herrlich, A.: Die Pockenschutzimpfung des Überalterten.
Monatsschrift für Kinderheilkunde, 112, 115, 1964

26) Herrlich, A.; Mayr, A.; Munz, E.:
Das Antikörperbild der Variola-Vaccinia-Infektion.
Zbl. f. Bakt.,Par.,Infektionskrankh. und Hygiene, 166, 73, 1956

27) Herrlich, C.; Sauer, W.:
Beobachtungen bei der Pockenschutzimpfung überalterter Erstimpflinge anläßlich der Pockenerkrankung in Nordrhein-Westfalen im Januar 1962.
Öffentl.Gesundh.Dienst 25, 305, 1963

28) Hirst, G.K.: The agglutination of red cells by allantoic fluid of chick embryo infected with influenza virus.
94, 22, 1941
Zitiert bei C. Hallauer

29) Lippert, W.: Indikationen und Kontraindikationen für die Anwendung "Vakzine-Antigen".
M.M.W. 104, 542, 1962

30) Mannweiler, F.; Geister, R.:
Untersuchung über die humorale Antikörperbildung bei Wiederimpfung mit Vaccinia-Virus.
Zbl. f. Bakt., Par., Infektionskrankh. und Hygiene, 200, 434, 1966

31) Nagler, F.P.O.: Application of Hirst phenomen to the titration of vaccinia virus and vaccinia to the titration of vaccinia virus and vaccinia immune serum.
Med.J.Austr. 1, 281, 1942
Zitiert bei C. Hallauer

32) North A study of the immunological reactions of the variola and vaccinia grown in the developping egg.
Austr.J.exp.Biol.s.Med. 22, 1o5, 1944
Zitiert bei C. Hallauer

33) Pirguet, v.G.: Klinische Studien über Vakzination und vakzinale Allergie.
Leipzig - Wien 1907

34) Siegert, R.: Nur die Impfung schützt vor Pocken.
Deutsches Ärzteblatt - Ärztl.Mitteilungen
67, 733, 1970

35) Stickl, H.: Die Übertragung der vaccinalen Gewebeimmunität auf Gewebekulturen.
Zbl. für Hyg. und Infektionskrankh.
151, 149, 1965

36) Stickl, H.: Ein neuer Schluck.
Euromed, 2, 1970

37) Szathmáry, J.; Baranyai, P.:
Der vakzinehämagglutinierende Antikörpertiter des Blutserums in verschiedenen Altersstufen.
Zbl. für Bakt., Par., Infektionskrankh. und Hygiene, 169, 1957

38) Trüb, P.; Porsch, J.; Richter, K.M.:
Die"Blatternseuche"einst und jetzt.
Akademie für Staatsmedizin, Düsseldorf,
Jahrbuch 1969

39) Weekly Epidemiological Record.
Smallpox surveillance, 45, 21o, 1970

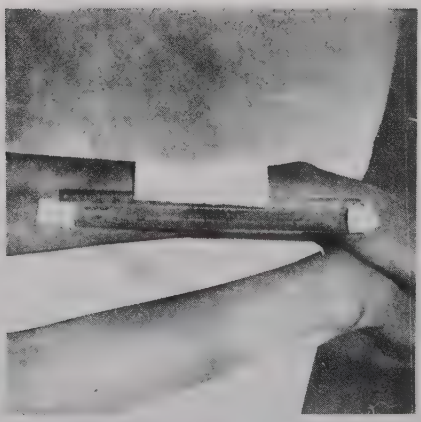
40) Wigand, R.: Hämagglutination durch Vacciniavirus.
1. Methode.
Archiv für gesamte Virusforschung
7, 48, 1956

41) Wigand, R.: Hämagglutination durch Vacciniavirus.
II. Erfahrungen mit der Hämagglutinationshemmung.
Archiv für die gesamte Virusforschung.
7, 66, 1956

NIE GEIMPFT !

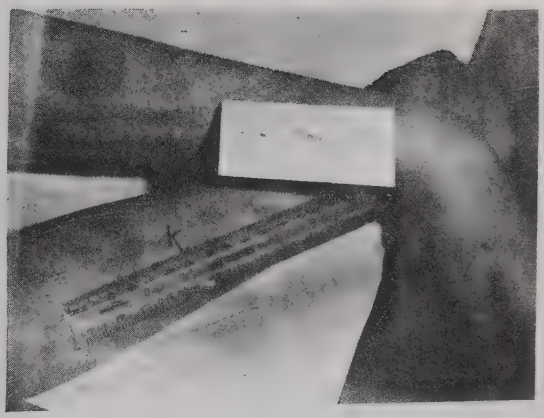
1. Tag

2. Tag



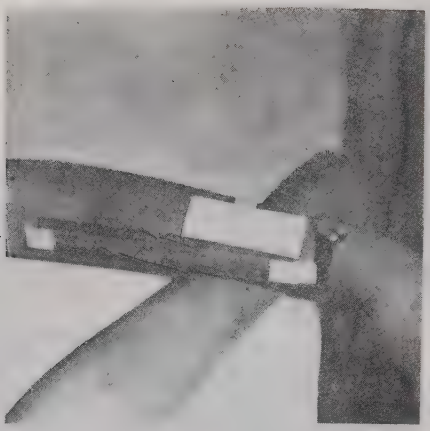
EINMAL MIT ERFOLG GEIMPFT !

1. Tag

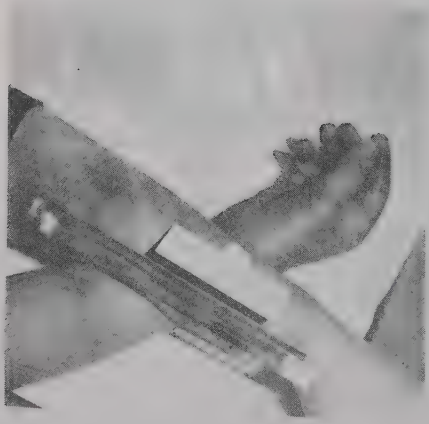


EINMAL MIT ERFOLG GEIMPFT !

2. Tag



2. Tag



Herrn Prof. Dr. med. R. Wigand danke ich
für die Überlassung des Themas.

Herzlichen Dank sage ich besonders Frau
Dr. med. I. Esser für ihre persönliche
Hilfsbereitschaft bei der Durchführung
meiner Arbeit.

Lebenslauf

Als Sohn des Arztehepaares Dr. med. Erich Bodtländer und seiner Gemahlin Antonia geb. Schmitz-Rheinthal wurde ich am 6. April 1942 in Posen geboren.

Mit 6 Jahren trat ich in die Volksschule in Göttingen ein und bestand 1963 am neusprachlich-naturwissenschaftlichen Gymnasium zu Ettenheim das Abitur.

Das Medizinstudium begann ich an der Universität des Saarlandes - Medizinische Fakultät Homburg -, wo ich 1964 das Vorphysikum bestand. Das Physikum absolvierte ich im Sommersemester 1966 und legte mein Staatsexamen am 8. Dezember 1969 in Homburg ab.

Vom 16. Januar 1970 bis 15. Mai 1970 arbeitete ich am Hygiene-Institut Saarbrücken.
Seit dem 16. Mai 1970 bin ich im Heilig-Geist-Krankenhaus Saarbrücken als Medizinalassistent tätig.